

Über die Ausscheidung von Arzneimitteln,
insbesondere von
Bis - 3,3' - (4 - Oxycumarinyl) - Essigsäure - Äthylester
(Tromexan) in die Milch

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

1954

vorgelegt von

MARTIN ABRAHAM CHRIST

aus Basel



19

54

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Herrn
Professor *Th. Koller*.

Tag der Promotion: 23. Dezember 1952.

In erster Linie danke ich Herrn Professor Koller, unter dessen Leitung ich diese Arbeit an der Basler Frauenklinik habe durchführen dürfen. Außerdem gehört mein Dank Herrn Privatdozent Merz für seine wertvollen Ratschläge sowie den Herren Dr. Zoller und Dr. Keller für ihre Unterstützung auf chemischem Gebiet, vor allem aber Fräulein Hertig für die zahlreichen Prothrombinbestimmungen.

Die Angaben über die Arzneimittelausscheidung in die Milch gehen weit zurück. Begreiflicherweise waren noch vor 50 und mehr Jahren gewisse Arzneimittel im Vordergrund des Interesses, welche wir heutzutage kaum mehr anwenden. Immerhin haben schon damals bedeutende Autoren die einwandfreie Feststellung gemacht, daß auch heute noch sehr gebräuchliche Stoffe unter bestimmten Bedingungen in der Milch erscheinen können. Wir halten es daher für angebracht, im folgenden einiges darüber zu berichten.

Die Wirkung von *Opium* und *Morphin* auf die gestillten Kinder untersuchte *Fehling*, indem er die Schlafdauer der Kinder beobachtete. Normale Dosen von Morphin, welches den Müttern subkutan gegeben wurde, sowie von Opiumtinktur ergaben negative Resultate. Wohl schliefen einige Kinder etwas länger, doch ließ sich daraus kein sicherer Schluß auf eine Morphinwirkung ziehen. *Thiemich* führt in seiner Übersicht mehrere Ansichten an. So soll ein Kind nach dem erstmaligen Nehmen der Brust gestorben sein, was dem Umstand zugeschrieben wurde, daß die Mutter übermäßige Mengen Opium zu sich genommen hatte. Auf Grund weiterer Mitteilungen in der Li-

teratur vertritt *Thiemich* aber den Standpunkt, daß der Übergang von Morphin in die Milch nicht erwiesen sei, da ein Teil der Autoren den Beweis dafür nicht erbringen konnte, oder da die Mitteilungen über die Affektion der Kinder nicht beweisend waren. Einzig in der Milch einer Ziege, die täglich große Mengen Morphin subkutan erhielt, wurde einmal Morphin gefunden. *Bucura* versuchte den chemischen Nachweis von Morphin in der Milch im Anschluß an Geburten, während welchen Morphin gegeben wurde. Seine Resultate waren negativ. *Terwilliger* und *Hatcher* beschreiben, wie bei einem Kind einer morphinsüchtigen Mutter Erscheinungen auftraten, welche als Suchtzeichen gewertet wurden; denn sie schwanden auf kleine Gaben von Morphin oder Opium. Eigenartigerweise gelang hier der Morphin-nachweis in der Milch nicht. Die genannten Autoren konnten aber Spuren von Morphin in der Milch einer Frau nachweisen, welche 16 mg des Mittels erhalten hatte. *Kwitt* und *Hatcher* fahndeten ebenfalls nach Morphin in der Muttermilch, doch gab die chemische Analyse kein eindeutiges Resultat.

Atropin konnte einzig *Fehling* in der Milch nachweisen, indem er den Müttern sehr große Dosen (2–5 mg) spritzte. Er fand in den meisten Fällen Pupillenerweiterung bei Mutter und Kind. Ein anderer Nachweis des Atropins in der Milch wurde nicht versucht.

Über *Chloralhydrat* berichtet ebenfalls *Fehling*. Er beobachtete wieder die Kinder. Einzelne von ihnen, die $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Chloralverabreichung an die Mutter tranken, zeigten später entweder vermehrte Unruhe oder längeren Schlaf. *Fehling* glaubt, daß bei den Kindern eine Chloralwirkung wahrscheinlich ist, doch hält er die Anwendung von Chloral bei den Müttern nicht für eine Kontraindikation zum Stillen und steht dabei im Gegensatz zu *Reed*.

Auch über den Einfluß der *Barbiturate* gehen die Meinungen auseinander. *Frensdorf* schreibt über Schläfrigkeit bei einem Kind, dessen Mutter wegen Epilepsie Luminal erhielt. Nach Absetzen des Luminals konnte das Kind zum Stillen wieder besser geweckt werden und wurde von Tag zu Tag munterer. *Tyson et al.* stimmen mit *Frensdorf* überein. Sie konnten Phenobarbital in der Mehrzahl der Fälle schon bei täglichen mütterlichen Dosen von 120 mg in der Milch nachweisen. An zwei von 41 Kindern war eine hypnotische Wirkung ersichtlich. *Kwitt* und *Hatcher* fanden kein Barbitol in der Milch, auch wenn sie den Müttern 650 mg gaben. *Mayo* und *Schlicke* wiesen nach einer Pentothalnarkose kleine Mengen des Mittels in der Milch nach.

Bedeutende Angaben liegen wiederum vor über das *Mutterkorn*.

Joachimovits, der Arzneimittel in Milch und Fruchtwasser mit der Lumineszenzanalyse nachwies, fand in der Milch u. a. auch Gynergen, im Gegensatz zu *Fomina*, welche seine Methode des Gynergennachweises für ungünstig hält. Denn sie konnte wegen der Ähnlichkeit der Fluoreszenzfarbe der Milch und des wirksamen Agens des Mutterkorns (Lösung von Ergotaminum tartaricum) dieses nicht nachweisen. Mit der chemischen Methode erhielt sie negative oder nur schwach positive Resultate. *Fomina* führte daher auf biologischem Wege den Secalennachweis in der Milch. Als Testorgane dienten der isolierte Kaninchenuterus und der Hahnenkamm. Sie fand bei Verabreichung von Extractum Secalis cornuti fluidum an 21 Frauen in 11 Fällen, bei Verabreichung von Secale cornutum pulveratum an 8 Frauen in 7 Fällen uteruswirksame Substanzen in der Milch. Es wurden Intoxikationserscheinungen bei den Neugeborenen beobachtet: Mattigkeit, Gewichtsabnahme, Erbrechen. Wenn die Neugeborenen klinische Symptome aufwiesen, war bei 90% das wirksame Agens des Mutterkorns in der Milch nachzuweisen. Unter dem Einfluß des Mutterkorns wäre eine Änderung der Milchezusammensetzung möglich, welche den Zustand der Neugeborenen beeinflussen könnte, doch spricht nach *Fomina* der Nachweis der wirksamen Substanzen eher für eine direkte Intoxikation. Sie kommt daher auch zum Schluß, daß nur bei strenger Indikation und bei genauer Überwachung der Neugeborenen Mutterkornpräparate an Stillende gegeben werden sollen. Das heutzutage verwendete Methergin dürfte wegen seiner reinen Uteruswirksamkeit wohl eine Ausnahme machen.

Auch *Chinin* erscheint in der Milch. *Thiemich* zitiert verschiedene Autoren, von denen die einen Schädigungen beim Kinde sahen, die andern die in der Milch vorhandenen Chininmengen für eine Schädigung der Neugeborenen als zu klein erachten. Chinarinde soll schon früher den Müttern von «wechselfieberkranken» Säuglingen gegeben worden sein. *Terwilliger* und *Hatcher* fanden verschwindend kleine Mengen Chinin in der Milch (0,05 mg in 50 ccm Milch, 3½ Stunden nachdem 640 mg Chinin oral gegeben worden waren). *Joachimovits* fand Chinin mit der Fluoreszenzmethode.

Das Vorkommen von *Arsen* (Kalium arsenicosum) in der Milch ist nach *Thiemich* nicht erwiesen, obwohl schon 1857 *Lewald* in einigen Fällen Arsen eindeutig nachweisen konnte. Hingegen scheint Salvarsan oder ein Abbauprodukt dieses Mittels konstant in die Milch überzugehen. *Jesionek* geht auf die Bedeutung dieser Tatsache sehr genau ein. Er beschreibt zwei Fälle, bei denen die Heilwirkung der Milch

deutlich wird. In der Milch sind aber bei syphilitischen Müttern auch Antikörper und Endotoxine vorhanden. Die Antikörper hält *Jesionek* nicht für ausschlaggebend für die günstige Wirkung der salvarsanhaltigen Milch. *Jesionek* spritzte einer Ziege Salvarsan und fütterte mit deren Milch ein fünfjähriges, kongenitalluetisches Kind. Die Milch schien wirksam, weil die vorhandenen Effloreszenzen schneller schwanden, als es bei spontaner Rückbildung üblich ist. Er macht deshalb den Vorschlag, für die Behandlungluetischer Kinder Salvarsanziegen oder -kühe zu halten, was gegenüber den mit Salvarsan behandelten Müttern den Vorteil habe, daß keine schädigenden Endotoxine auf das Kind übergehen. Diese Idee von *Jesionek* ist später nie in rationeller Weise verwirklicht worden.

Von den *Abführmitteln* konnte einzig *Aloe* immer wieder nachgewiesen werden, während viele andere nur hie und da oder nach großer Dosierung in der Milch gefunden wurden (*Bucura, Joachimovits, Tyson* et al.). Wie verschieden die Ansichten über die abführende Wirkung der Milch sind, zeigt eine Rundfrage, die *Tyson* et al. bei 500 Kinderärzten und Geburtshelfern in den Vereinigten Staaten machten. Sie erhielten 115 positive und 192 negative Antworten über das Vorhandensein von Abführmitteln in der Milch. 50 Antworten bestätigten auch eine Abführwirkung der Milch, wenn die Mutter *Obst* bekam, während 269 Antworten auch hier negativ ausfielen.

Coffein wurde von *Schilf* und *Wohinz* auf biologischem Wege nachgewiesen. 5 Frauen bekamen ein Getränk, welches aus je 15 g Kaffee hergestellt war, was einer Coffeinemenge von ungefähr 100 mg entspricht. Die Coffeinkonzentration der Milch betrug im Durchschnitt 1%. Klinische Angaben fehlen.

Auch die Bedeutung des *Nicotins* für den Säugling soll hier Erwähnung finden, obwohl dieser Stoff in der Form, wie er im Tabak vorkommt, therapeutisch keine Bedeutung hat, wohl aber als Genußmittel unsere Aufmerksamkeit erfordert. *Emanuel* konnte Nicotin in der Mehrzahl seiner Fälle in der Milch nachweisen, wenn die für die Versuche verwendeten Ammen mehr als 7 Zigaretten in 1–2 Stunden rauchten. Wenn die Versuchspersonen den Rauch in die Lunge zogen, fand sich mehr Nicotin in der Milch, als wenn sie ihn nur im Mund behielten. *Emanuel* fand eine maximale Menge von 0,03 mg Nicotin nach 15 Zigaretten. Da die toxische Dosis beim Erwachsenen 1–4 mg beträgt, rechnet er für eine Schädigung der Säuglinge mit einer Tagesmenge von mehr als 15 Zigaretten. Er konnte tatsächlich bei seinen Säuglingen keine klinischen Symptome finden, abgesehen von zwei

Stuhlverschlechterungen, deren Zusammenhang mit dem Nicotin fraglich war. Zu ähnlichen Resultaten kamen *Thompson* sowie *Perlmann* et al. Sie erachten die in der Milch vorhandenen Nicotinmengen im allgemeinen als zu klein für eine Schädigung der Säuglinge. Im Gegensatz zu *Emanuel*, der an Ammen Versuche anstellte, sahen sie eine *Laktationsverminderung* unter Tabakeinfluß. Alle Autoren wiesen das Nicotin auf biologischem Wege nach. *Bisdorn* beschreibt als einziger eine Nicotinvergiftung (Unruhe, Schlaflosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Pulsbeschleunigung) bei einem Säugling, dessen Mutter täglich 20 Zigaretten rauchte.

Alkohol geht nach *Thiemich* gar nicht oder nur in unbedeutenden Mengen in die Milch. *Bisdorn* sah eine Alkoholvergiftung bei einem Säugling, dessen Mutter $7\frac{1}{2}$ dl Portwein getrunken hatte. Allgemein herrscht aber die Ansicht, daß bei nicht übertriebenem Alkoholgenuß keine Schädigung des Säuglings zu erwarten sei.

Natrium salicylicum (*Fehling*, *Kwit* und *Hatcher*), *Jod* (*Lewald*, *Fehling*, *Bucura*, *Maurer* und *Ducrué*), *Quecksilber* (*Lewald*, *Fehling*, *Bucura*) und *Brom* (*Bucura*, *Kwit* und *Hatcher*, *Yeung*) wurden ebenfalls in der Milch oder indirekt beim Säugling nachgewiesen. *Jod* erscheint nach *Fehling* auch in der Milch, wenn Jodoform lokal appliziert wird. *Quecksilber* fand *Bucura* nur nach Calomelverabreichung, nicht aber nach Schmierkuren. *Brom* kann am Kind Erscheinungen hervorrufen (z. B. Hautaffektionen).

Den Übergang von *Sulfonamiden* in die Milch untersuchten erstmals *Stewart* und *Pratt*. Bei einer Gabe von 4 g Sulfanilamid täglich war die Konzentration dieses Stoffes in der Milch 4–7 mg%. Eine therapeutische Sulfanilamidzufuhr durch die Milch ist demnach nicht möglich. *Pinto* sowie *Hac* et al. kamen zu ähnlichen Resultaten. *Aquirre* et al. machten Studien an mehreren Sulfonamidderivaten; sie fanden alle in der Milch, doch war das Verhältnis von Blut- zu Milchkonzentration von Stoff zu Stoff verschieden. *Rieben* und *Druey* fanden Sulfathiazol (Cibazol) in der Milch. Die Konzentration schwankte je nach Dosis zwischen 0,5 bis 2,0 mg%. Die maximal ausgeschiedene Tagesmenge betrug 3–4 mg. Die Säuglinge wiesen keine toxischen Symptome auf, was bei der geringen ausgeschiedenen Menge ($\frac{1}{50}$ – $\frac{1}{300}$ der mittleren kurativen Tagesdosis) auch nicht zu erwarten war. Sulfonamide können also ohne Bedenken stillenden Müttern gegeben werden, wenn die Kinder nicht allergisch reagieren.

Penicillin wird in der Milch ausgeschieden (*Greene* et al.). Es gilt

hier wohl für die Säuglinge das gleiche, was schon von den Sulfonamiden gesagt wurde.

Der schädigenden Wirkung der *Dicumarine* in der Schwangerschaft ist man sich allgemein bewußt. Unter anderen haben sich *Esser*, *Tournay* sowie *Quick* mit diesem Problem befaßt. Die Föten können intrauterin absterben oder, falls sie lebend zur Welt kommen, zeigen sie schwere Schädigungen, vor allem Blutungen in lebenswichtigen Organen, woran sie meistens zugrunde gehen.

Es liegen einige Arbeiten vor über das *Erscheinen der Dicumarine in der Milch* und ihre Auswirkung auf die gestillten Kinder. Da sich die Autoren zum Teil nur experimentell, zum Teil nur klinisch mit dem Problem befaßten, sind die Ergebnisse und Ansichten uneinheitlich.

Schon 1931 haben *Roderick* und *Schalk* bei ihren Untersuchungen über die Süßkleekrankheit der Rinder festgestellt, daß Kälber, die Milch von kranken Müttern tranken und noch kein anderes Futter erhalten hatten, ebenfalls die durch verdorbenen Süßklee bedingten Erscheinungen aufwiesen. Erst viele Jahre später, als die *Dicumarine* bereits therapeutisch verwendet wurden, untersuchte *Field* die Auswirkung von *Dicumarin* auf säugende Ratten, indem er das Mittel den Muttertieren fütterte. Da er auf die Tiere keine Rücksicht zu nehmen brauchte, konnte er die Dosen beliebig hoch wählen, d. h. er gab pro kg Körpergewicht mehr *Dicumarin* als der therapeutischen Dosis beim Menschen entspricht. *Field* sah dann tatsächlich auch Blutungstendenz bei den Jungtieren auftreten, was als eindeutiger Beweis für den Übergang von *Dicumarin* in die Milch angesehen werden muß. Auch nach *Ferguson*, dessen Arbeit uns im Original nicht zugänglich war, geht *Dicumarol* in die Milch über. Die Versuche von *Esser* an Hunden beziehen sich in erster Linie auf die Gravidität. Eine mit *Dicumarol* behandelte Hündin warf ein totes und vier lebende Junge. Von diesen gingen drei bald nach der Geburt ein. Das Muttertier erhielt vorderhand kein *Dicumarol* mehr. Als der Prothrombinwert des Jungtieres am 14. Tag 205% erreicht hatte, wurde der Mutter erneut *Dicumarol* gefüttert. Es war nicht möglich, die Prothrombinkonzentration bei der Mutter unter 60% zu senken, während das säugende Junge zur gleichen Zeit einen Wert von 28% aufwies. Ob aus dieser Tatsache ein allgemein gültiger Schluß gezogen werden darf, scheint uns fraglich, da anzunehmen ist, daß auch das überlebende Junge intrauterin schon schwere Schädigungen erlitten habe. An den Übergang von *Dicumarol* in die Milch kann aber gedacht werden.

Die erste klinische Arbeit über die Dicumarinverwendung im Wochenbett stammt von *Davis* und *Porter*, die aber nur den günstigen Einfluß des Mittels auf die mütterliche Thrombosenbildung beschreiben, während die Kinder keine Erwähnung finden. Interessant ist eine Arbeit von *Brambel* und *Hunter*. Diese gaben 125 Wöchnerinnen Dicumarol zur Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen. Um die Verträglichkeit bei Mutter und Kind zu demonstrieren, wurden niedrigere Prothrombinwerte angestrebt, als nach Ansicht der Autoren für eine wirksame Prophylaxe nötig wären. Aus ihren angeführten Fällen läßt sich eine durchschnittliche Prothrombinzeit von 29 Sekunden bei den Müttern errechnen, was nach der angegebenen Bestimmungsmethode einem Prothrombinwert von 40% entsprechen würde. Dieser geringen Senkung des Prothrombins muß eine relativ niedrige Dosierung des Dicumarols entsprechen. Auffallend ist immerhin, daß keine der Mütter irgendwelche Zeichen von Thrombose oder Embolie zeigte. Prothrombinbestimmungen wurden bei Müttern und Kindern täglich vorgenommen. Es konnte überhaupt keine Beeinflussung der kindlichen Prothrombinaktivität festgestellt werden. Die gestillten Kinder wurden auch einer äußerst genauen klinischen Kontrolle unterzogen, unter Beiziehung von Kinderärzten. Die letzte Kontrolle fand ein Monat nach der Klinikentlassung statt. Es konnten bei den Säuglingen keine Zeichen von Hämorrhagie noch irgendwelche toxischen Symptome beobachtet werden, so daß *Brambel* und *Hunter* zum Schluß kommen, Dicumarol dürfe im Wochenbett ohne Bedenken für die Säuglinge Verwendung finden.

Schon im Jahre 1949 wurden an der Basler Universitätsfrauenklinik kleinere Behandlungsserien mit *Tromexan* im Wochenbett durchgeführt *. Im Februar 1951 haben wir an einer Reihe von 100 Wöchnerinnen die prophylaktische Wirkung von *Tromexan* zu beobachten begonnen. Verschiedene Erscheinungen bei den Säuglingen, vor allem aber ein schwerer kindlicher Leberschaden haben uns veranlaßt, noch mehr als bisher unser Augenmerk auf die Kinder zu richten. Noch bevor unsere vorläufigen Ergebnisse im Druck erschienen, war das Problem der *Tromexan*anwendung im Wochenbett Gegenstand eines Referates und einer regen Diskussion an der Tagung der Ober-

* In einem Brief vom 13. Juli 1949, in welchem Prof. *Th. Koller* der Herstellerfirma die ersten Ergebnisse von Prophylaxe und Therapie mit dem neuen Dicumarinderivat mitteilte, wurde darauf verwiesen, daß nur anhand einer großen Prüfungsserie die prophylaktische Wirksamkeit von *Tromexan* im Wochenbett beurteilt werden könne.

rheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie vom 28. Oktober 1951. *Aeppli* berichtete über eine größere Anzahl von mit Tromexan behandelten Wöchnerinnen. Nach seiner Ansicht dürfen aus den Prothrombinwerten der gestillten Kinder keine Schlüsse auf die Wirkung des durch die Milch ausgeschiedenen Tromexans gezogen werden, da die gefundenen Werte innerhalb der physiologischen Prothrombinschwankungen der Neugeborenen liegen. Beachtenswert ist, daß in den zahlreichen von *Aeppli* der Firma Geigy zur Untersuchung eingesandten Milchproben hie und da Tromexan gefunden wurde. Die Bedenken gegenüber der Anwendung von Tromexan bei Wöchnerinnen wurden in der Diskussion von *Merz* auf Grund unserer Erfahrungen vorgebracht, wobei er vor allem auf das Verhalten der kindlichen Prothrombinaktivität hinwies.

Nach dem Erscheinen unserer Mitteilung «Kritik der Thromboseprophylaxe mit Tromexan im Wochenbett» (*Merz und Christ*) kam uns von anderer Seite spontan eine Mitteilung zu über eine durch Tromexan bedingte Leberschädigung bei einem Kind, wo ähnliche Symptome aufgetreten waren, wie bei dem von uns beobachteten Fall. Da man nicht an einen Tromexanschaden glaubte, wurde die Diagnose offen gelassen.

Wir haben die Durchführbarkeit einer Thromboseprophylaxe mit Tromexan an 100 Wöchnerinnen geprüft, wobei ohne Auswahl alle Frauen eine gleich große Dosis Tromexan erhielten, die zum vornherein festgelegt wurde. Dies schien uns bei Wöchnerinnen berechtigt, da die geringe Blutungstendenz nach Dicumarinen bei dieser Patientengruppe bekannt ist. Die prophylaktische Dosis betrug 900, 900, 600 mg pro Tag an den ersten drei Tagen sowie je 300 mg an den vier folgenden Tagen. Mit der Medikation wurde 12–24 Stunden nach der Geburt begonnen. Eine vorläufige Mitteilung über unsere Erfahrungen ist bereits früher erschienen (*Merz und Christ*). Es sei hier nochmals betont, daß wir im Gegensatz zu *Brambel* und *Hunter*, welche mit Dicumarol den Prothrombinwert bei den Wöchnerinnen im Durchschnitt viel weniger senkten als wir, keine Verminderung der Thromboemboliehäufigkeit sahen.

Von Anfang an haben wir die Kinder genau beobachtet. Begreiflicherweise berichtete auch das Pflegepersonal, wenn irgendwelche Abweichungen vom normalen Verhalten der Säuglinge auftraten, da der Einführung einer neuen Behandlungsmethode meistens mit einer gewissen Skepsis entgegengesehen wird. Wenn also von den Schwestern über ein gerötetes Gesäß oder über vermehrten Stuhl beim

Säugling geklagt wurde, so haben wir dieser Beobachtung zunächst keine allzu große Bedeutung zugemessen. Nun sind aber bei einem Kind Blutungen und ein Leberschaden aufgetreten, so daß es in die Kinderklinik verlegt werden mußte.

J.-Nr. 634/1951: Mutter 22j. II-Para. Schon nach der ersten Geburt vor zwei Jahren Thrombose und Embolie. Diesmal Beginn der Tromexanprophylaxe nach der Geburt. Am 5. Tag Lungenembolie. Die Tromexanverabreichung wurde nun nicht mehr nach dem Schema weitergeführt, sondern es wurde immer in Abhängigkeit von den Prothrombinbestimmungen dosiert. Das Kind zeigte ein Geburtsgewicht von 3750 g und war 50 cm lang. Am 10. Tag trat ein leichter Ikterus auf. Am 12. Tag erschienen zwei Hämatome von etwa 3 cm Durchmesser in der Subcutis der rechten Axilla und der linken Kniegegend. Am 13. Tag Zunahme des Ikterus, helle Fettstühle. Prothrombin 3%. Die Mutter hatte bis dahin total 6,525 g Tromexan erhalten. Umstellung auf Flaschenernährung, nachdem das Kind bis zum 13. Tag voll gestillt worden war. Verlegung des Kindes ins Kinderspital *. Bilirubin 14 mg%. Leberschutztherapie.

Zustand in den ersten 14 Tagen stationär, dann Verschlimmerung. Anämie. Nach einem Monat Bilirubin 34 mg%, Kind gelbgrün. Urin dunkler, Stühle immer hell, Zunahme von Leber- und Milzgröße, nach 1½ Monaten Leberrand am Nabel. Leichte Pneumonie. Ende des 2. Monats Besserung. Rückgang des Bilirubins im Serum, Kleinerwerden der Leber usw. Nach 3½ Monaten Entlassung des Kindes geheilt, einzige pathologische Symptome: schmutziger Hautton und Vergrößerung der Leber um 1½ Querfinger. Therapie: Synkavit, Litrison, glykocholsaures Natrium, Methionin, Protovit; Aureomycin, Penicillin; Bluttransfusionen; Vi-De; Frauenmilch, später Ursa.

Aus dem ganzen Verlauf der Krankheit ist eine Mißbildung der Gallenwege auszuschließen. Eine durch Tromexan bedingte Leberschädigung läßt sich per exclusionem annehmen, da kein anderer ätiologischer Faktor gefunden werden konnte.

Die anderen Störungen, welche bei den Kindern auftraten, haben wir schon erwähnt: rotes Gesäß und Stuhlvermehrung. Im ganzen zeigten 14 Kinder eine abnorme Rötung des Gesäßes, wobei hie und da eine Stuhlvermehrung dazu kam, die aber keinen ausgesprochen diarrhoischen Charakter aufwies. Die genannten Affektionen traten zwar nicht häufiger, aber doch enorm viel stärker als bei den übrigen Neugeborenen auf. Wir halten also einen Zusammenhang mit dem Tromexan nur für wahrscheinlich. Bei einem einzigen Kind trat eine Vaginalblutung ein, welche das sonst übliche Maß nicht überschritt und auch nach der Ansicht des zugezogenen Pädiaters nicht unbedingt mit einer Tromexanwirkung in Verbindung gebracht werden

* Herrn Prof. E. Freudenberg, Direktor der Universitätskinderklinik Basel, danken wir für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte des Kindes.

konnte. In unserer Serie fand sich auch ein Kephalthämatom. Da wir das Kind nach dem Spitalaustritt nicht mehr zu Gesicht bekamen, können wir über die Schnelligkeit der Rückbildung nichts aussagen. Nabelblutungen konnten wir nicht beobachten.

Auf unsere Bitte wurde in einigen Fällen in den wissenschaftlichen Laboratorien der Firma J. R. Geigy der Tromexannachweis in der Milch versucht*. Wir stellten zweimal Milch der oben genannten Patientin zur Verfügung, deren Kind einen Leberschaden erlitten hatte. Obwohl die Mutter therapeutische Tromexandosen erhielt, d. h. je nach Prothrombinindex täglich 450–750 mg, waren die chemischen Analysen der Milch negativ. In der Milch einer anderen Frau, bei der Tromexan ebenfalls wegen Thrombose über die Dauer der Prophylaxe hinaus weitergegeben wurde, und zwar wegen einer gewissen Tromexanresistenz in täglichen Dosen von 900–1200 mg, wurde ebenfalls kein Tromexan gefunden. Ob Spuren in der Milch vorhanden waren, konnte nicht angegeben werden, da die Analysenmethode nach *Pulver* und *von Kaulla* nur in einer Konzentration über 0,2 mg% den Tromexannachweis erlaubt.

Wir hofften nun, vielleicht auf biologischem Wege Tromexan nachweisen zu können, und sammelten von drei Frauen, die unter Tromexan standen, während einigen Tagen Milch, die wir der Firma Geigy mit der Bitte übergaben, die prothrombinsenkende Wirkung auf Tiere zu prüfen. Die Milch wurde gefrierhochvakuumgetrocknet und dem Futter beigemischt, das in abgestufter Menge an Mäuse verfüttert wurde. Diejenigen Mäuse, welche am meisten Trockenmilch erhielten, nahmen in fünf Tagen eine 100 g Frauenmilch entsprechende Menge auf. Der Prothrombinindex war bei den Mäusen im Durchschnitt nicht unter 80 % gesenkt, so daß daraus kein Schluß auf eine prothrombinsenkende Wirkung der untersuchten Milch gezogen werden darf.

Wir waren uns bewußt, daß das Versagen des Tromexannachweises auf biologischem und chemischem Wege in nur sechs Fällen noch kein Beweis dafür sein könne, daß die Milch der mit Tromexan behandelten Frauen überhaupt nie prothrombinsenkende Substanzen enthalte. Die positiven Ergebnisse von *Aeppli* waren uns damals noch nicht bekannt. Um allfällig in der Milch vorhandenes Tromexan zu erfassen, schien uns die laufende Kontrolle der kindlichen Prothrombinwerte der sicherste biologische Test. Bei den letzten 20

* Wir danken Herrn Dr. *Pulver* für seine Bemühungen und der Firma J. R. Geigy für die Überlassung von Tromexan.

Fällen unserer Serie wurde daher bei Mutter und Kind jeden zweiten Tag das Prothrombin bestimmt (zur Schonung der Kinder verzichteten wir auf tägliche Bestimmungen). Wir erhielten auf diese Weise pro Wochenbettstag durchschnittlich 10 Prothrombinwerte von Müttern und Kindern, die wir mit den Werten unbelasteter Wöchnerinnen und ihrer Kinder verglichen. Bei den Müttern wurde die Methode von *Quick*, bei den Kindern diejenige von *Fiechter* angewandt. Es handelte sich durchwegs um reife Kinder. Die Mittelwerte aus den Bestimmungen sind in Abbildung 1 aufgeführt. Die Kinder der unter Tromexan stehenden, stillenden Frauen zeigten tiefere Prothrombinwerte als die übrigen Kinder. Die physiologische Hypoprothrombinämie der Neugeborenen ist bekannt (*Kern, Willi u. a.*).

Mit der *Spektralanalyse* sind im allgemeinen relativ kleine Mengen eines Stoffes noch mit großer Sicherheit nachweisbar. Wir hofften

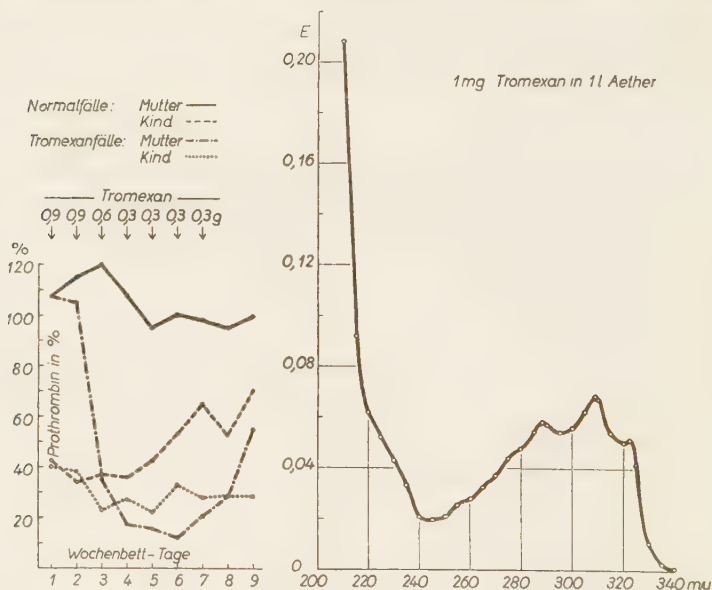


Abb. 1.

Abb. 2.

also, Tromexan in der Milch spektroskopisch zu erfassen. *Rieders* und *Gruber* unterwarfen tromexanhaltiges Serum der Spektralanalyse. Sie erhielten ein für Tromexan typisches Spektrum mit einem Maximum der Absorption bei einer Wellenlänge von 310 mμ. Sie haben bekannte Tromexanmengen dem menschlichen Serum beigefügt. In Ermangelung von Trimethylpentan haben wir unsere Versuche mit

Äther als Lösungsmittel angestellt. Es wurde zunächst ein Normalspektrogramm von Tromexan in Äther aufgestellt, welches umgerechnet auf die Konzentration von 1 mg Tromexan in 1000 ccm Äther in Abbildung 2 wiedergegeben ist *. Es zeigt Absorptionsmaxima bei den Wellenlängen 288,5, 309,0 und 322,5 m μ .

Nach der Vorschrift von *Rieders* und *Gruber* haben wir das Serum von zwei mit Tromexan belasteten Wöchnerinnen der Spektralanalyse unterworfen. 3, 6 und 10 Stunden nach der Verabreichung von 1800 mg Tromexan wurden Blutentnahmen gemacht. 1 ccm Serum wurde nach Ansäuerung mit Salzsäure mit 5 ccm Äther extrahiert und der Extrakt ohne weitere Verdünnung spektrophotometriert. Es handelt sich um folgende beide Frauen:

Frau M.-L., 30jährige II-Para, 53 kg, 5. Wochenbettstag, ganz stillend. Die Abbildung 3 zeigt die Extinktionskurve. Zur Berechnung der vorhandenen Tromexanmenge nehmen wir die Spitze bei 309 m μ . Da in 5 ccm Ätherextrakt nur eine fünffache Verdünnung vorliegt, muß zur Ablesung des Tromexangehaltes von der Vergleichskurve der Abbildung 2 (1 mg Tromexan in 1 Liter Äther) der gefundene Extinktionswert durch 200 dividiert werden. Der Tromexangehalt von 1 ccm Serum der Patientin beträgt demnach 3 Stunden nach Belastung etwa 0,15 mg, d. h. es ist im Serum eine Konzentration von 15 mg% vorhanden. Die Kurven nach 6 und nach 10 Stunden sind nicht mehr typisch für Tromexan, da sie durch andere Stoffe, wahrscheinlich Tromexanabbauprodukte, überlagert werden. Nach 6 Stunden ist der Tromexangehalt nicht sicher bestimmbar, möglicherweise ist er größer als nach 3 Stunden. Nach 10 Stunden sind noch Spuren von Tromexan feststellbar.

Frau M.-S., 28jährige II-Para, 67 kg, 6. Wochenbettstag, nicht stillend. Die Abbildung 4 zeigt die Extinktionskurve. Auf gleiche Weise wie beim vorigen Fall läßt sich der Tromexangehalt errechnen. Er beträgt nach 3 Stunden etwa 0,052 mg, d. h. es liegt eine Konzentration von 5,2 mg% vor. Nach 6 Stunden ist die Tromexankonzentration 6,0 mg%, nach 10 Stunden sind nur noch Spuren vorhanden.

Für die Milch waren die Voraussetzungen wegen der vorhandenen Fettstoffe nicht so günstig wie für das Serum. Zur Extraktion wurden verschiedene Lösungsmittel versucht, wobei sich in Vorproben Alkohol und Petroläther als ungeeignet erwiesen, während Äther sowohl als Extraktionsmittel als auch als Lösungsmittel des Extraktes für die Spektroskopie sehr günstig erschien.

Vorgehen: Am Morgen früh wurde den Frauen aus beiden Brüsten die gesamte Milch abgepumpt. Anschließend erhielt jede Frau 1800 mg Tromexan. Die gesamte übrige Tagesmilch wurde in zwei bis drei

* Die Absorptionskurven wurden von Dr. P. Zoller an der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel (Vorsteher: Prof. T. Reichstein) auf einem Beckmann-Spektrophotometer Modell DU und einem Unicam-Spektrophotometer Modell SP 500 aufgenommen.

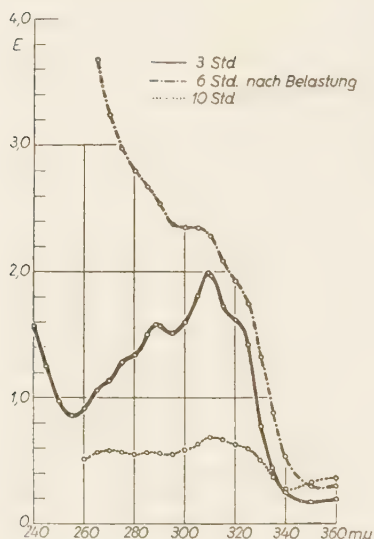


Abb. 3.

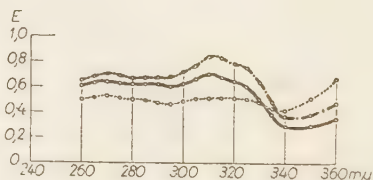


Abb. 4.

Malen ebenfalls abgepumpt und als sogenannte belastete Milch gesammelt. Die Milch wurde mit 2 ccm konzentrierter Salzsäure angesäuert und im Dauerextraktor während 60 Stunden mit Äther extrahiert. Dann wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. (Dabei fiel auf, daß die belastete Milch einen größeren Trockenrückstand ergab als die unbelastete.) Zur spektroskopischen Untersuchung wurde der Extrakt wieder in Äther gelöst. Wegen der starken Trübung durch die Fettstoffe mußte zur Lösung 1 Liter Äther verwendet werden.

Nach dem beschriebenen Analysengang haben wir die Milch von drei Frauen untersucht:

Frau B.-B., 30jährige III-Para, 8. Wochenbettstag. Morgenmilch 90 ccm, übrige Tagesmilch (belastete Milch) 190 ccm. Die Abbildung 5 zeigt die Extinktionskurven der Milch vor und nach der Belastung. Der Anstieg der Kurve der belasteten Milch zwischen 340 und 320 $m\mu$ entspricht dem Anstieg bei Tromexan. Möglicherweise ist auch das Maximum bei 270 $m\mu$ durch Tromexan bedingt. Die Anwesenheit von Tromexan in der Milch ist wahrscheinlich, maximal 0,5–1 mg.

Frau O.-H., 25jährige II-Para, 7. Wochenbettstag. Morgenmilch 100 ccm, übrige Tagesmilch 210 ccm, wovon 100 ccm extrahiert wurden. Die Abbildung 6 zeigt die Extinktionskurven. Die belastete Milch weist drei für Tromexan typische Anstiege auf. Die Anwesenheit von Tromexan in einer Menge von etwa 2 mg ist höchst wahrscheinlich. In der gesamten belasteten Milch befänden sich demnach etwa 4 mg Tromexan.

Frau C.-C., 26jährige I-Para, 5. Wochenbettstag. Morgenmilch 240 ccm, übrige

Tagesmilch 380 ccm. Von beiden Portionen wurden je 100 ccm extrahiert. Die Abbildung 7a zeigt die Extinktionskurven, die Abbildung 7b die Differenz der beiden Kurven. Auch hier finden sich wieder für Tromexan typische Anstiege. Der mögliche Tromexangehalt ist maximal 1 mg, d. h. in der gesamten belasteten Milch finden sich annähernd 4 mg Tromexan.

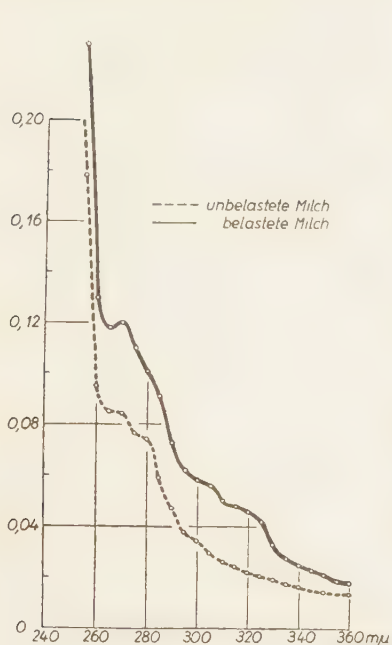


Abb. 5.

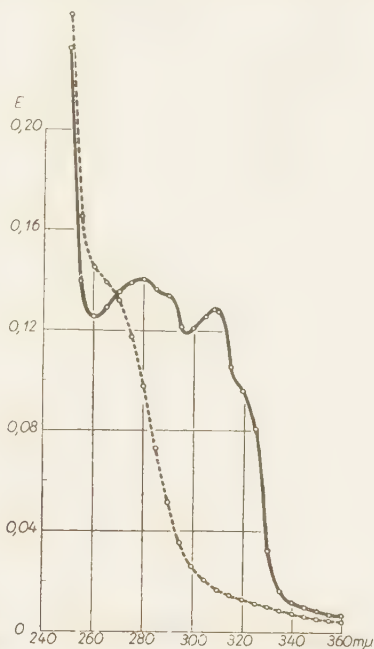


Abb. 6.

Bei den spektroskopischen Untersuchungen in der Milch ging es uns weniger darum, den quantitativen als vielmehr den qualitativen Nachweis des Tromexans zu erbringen. Das ist auch der Grund, warum wir die Frauen mit relativ großen Dosen belastet haben. Außerdem war uns daran gelegen, diese Belastung nur an einem Tag durchzuführen, um nicht durch eine protrahierte Tromexanwirkung einen schädigenden Einfluß auf die Kinder auszuüben. Wenn wir auch in unserer Versuchsreihe bei allen 100 Wöchnerinnen die Behandlung mit täglichen Dosen von 900 mg Tromexan begannen, so glauben wir heute doch, daß im Wochenbett ohne Bedenken und vielleicht auch mit besserem Erfolg mit 1800 mg Tromexan begonnen werden darf, vorausgesetzt, daß die Kinder nicht gestillt werden. Nun konnte aber trotz der hohen Belastung der Nachweis des Tromexans mit der spektrophotometrischen Methode in der Milch nur

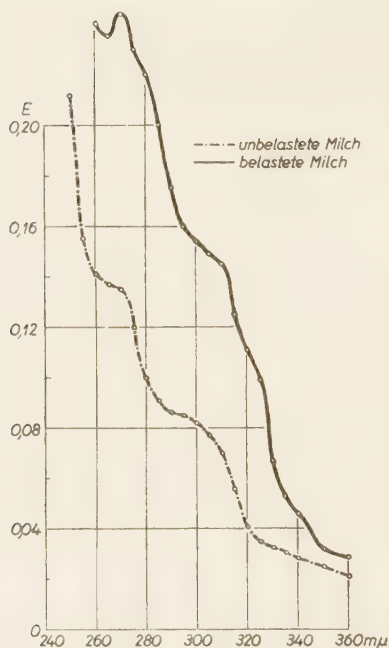


Abb. 7 a.

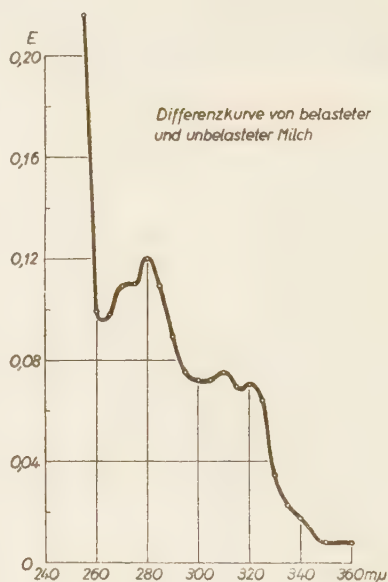


Abb. 7 b.

mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit erbracht werden, da sich andere Stoffe, wahrscheinlich Tromexanabbauprodukte, störend auswirken. Diese Abbauprodukte (Tromexansäuren) werden in der chemischen Analyse größtenteils als Tromexan bewertet. Wie weit sie quantitativ in der spektrophotometrischen Analyse in Erscheinung treten, müßte durch Vergleich ihrer Spektren mit denjenigen der belasteten Milch eruiert werden.

Kürzlich ist von *Gostof* und Mitarbeitern eine Arbeit erschienen, die den Übergang von Tromexan in die Milch zum Gegenstand hat. Verwendung fand das dem Tromexan identische *Pelentan*. Das Tromexan wurde in Blut und Milch nach der Methode von *Pulver* und von *Kaulla* bestimmt. Interessant ist in der angeführten Arbeit zunächst die Feststellung, daß die Blutkonzentration des Tromexans drei Stunden nach der oralen Applikation von 900 mg bei den stillenden Müttern nur eine Höhe von 5–6 mg% erreichte, im Gegensatz zu 15–20 mg% bei anderen Individuen. Die Autoren geben nicht an, ob sie selber diese 15–20 mg% gefunden haben. Sie ziehen aber immerhin den anscheinend logischen Schluß, daß Tromexan und seine Derivate

sehr rasch durch die Milch ausgeschieden werden und dadurch eine Erhöhung der Konzentration im Blut gar nicht möglich sei. Das erkläre auch, warum eine Überdosierung mit Tromexan bei den stillenden Müttern mit den üblichen Dosen kaum vorkomme. *Pulver* und *von Kaulla* beschreiben in ihrer Arbeit einen Anstieg des Tromexans im Blut auf 17,9 mg% drei Stunden nach der Belastung einer 50 kg schweren Versuchsperson mit 900 mg Tromexan. Nach einer späteren Publikation von *Gianella* und *von Kaulla* steigt die Tromexankonzentration im Blut aber nur auf 4 mg%. Bei unseren spektroskopischen Untersuchungen im Serum haben wir die Frauen mit 1800 mg belastet, so daß die Resultate mit den bisher veröffentlichten der Methode nach *Pulver* und *von Kaulla* nicht verglichen werden können. Immerhin ist bemerkenswert, daß die stillende Wöchnerin eine mehr als doppelt so große Tromexankonzentration aufwies als die nicht stillende. Dies darf wohl nicht allein der Gewichtsdivergenz der Patientinnen zugeschrieben werden, sondern muß als eine individuelle Schwankung aufgefaßt werden. Eine Abhängigkeit von der Milchsekretion in dem Sinne, wie sie *Gostof* et al. annehmen, war nicht vorhanden. *Gostof* et al. haben sowohl in der Milch als auch im Blut der durch die unter Tromexan stehenden Mütter gestillten Neugeborenen das Arzneimittel und seine Derivate gefunden. Nach der Methode von *Pulver* und *von Kaulla* werden auch die Abbauprodukte des Tromexans, die Tromexansäuren A und B, erfaßt, welche keinen Einfluß auf die Prothrombinbildung haben sollen. Wenn *Gostof* et al. in der Milch z. B. 4 mg% Tromexan fanden, bei der üblichen therapeutischen Verabreichung von 3, 2, 2 Tabletten täglich an die Mutter, so entspräche diese Menge bei einem Säugling von 3500 g und einer aufgenommenen Tagesmilchmenge von 500 g einer Tromexanmenge von 6 mg/kg Körpergewicht, d. h. etwa der halben therapeutischen Dosis für die Erwachsenen. Wir fanden auf spektrophotometrischem Wege eine maximale Konzentration von 2 mg% in der Milch, nachdem wir ein einziges Mal 1800 mg Tromexan gegeben hatten. Die dem Säugling zugeführte Tromexanmenge wäre also in unseren Fällen höchstens halb so groß wie bei *Gostof* et al. Vergleicht man die von uns gefundenen maximalen Ausscheidungswerte mit der aufgenommenen Arzneimittelmenge, so kommt man zu einem ähnlichen Verhältnis wie es *Stewart* und *Pratt* für das Sulfanilamid fanden: in 100 ccm Milch erscheint ungefähr 1% des aufgenommenen Stoffes. Vom Sulfathiazol beträgt die in 100 ccm Milch vorhandene Menge nach *Rieben* und *Druey* nur 0,4%. *Gostof* et al. sahen bei den Kindern der mit Tromexan

xan behandelten Mütter häufiger Hämorrhagien auftreten als bei andern Kindern. Bei 42 untersuchten Kindern fanden sie fünfmal Hämorrhagien von verschiedener Stärke. Um so merkwürdiger ist ihre Feststellung, daß im Kinderspital beobachtete Kinder im Alter von 2–5 Wochen, die Milch von tromexanbehandelten Müttern zu trinken bekamen, durchwegs eine Prothrombinsteigerung aufwiesen. Zur Abklärung, ob allenfalls die in der Milch vorhandenen sehr kleinen Dosen eine paradoxe Wirkung besitzen könnten, fügten sie der Milch von Kontrollkindern reines Tromexan in der Konzentration von 3–5 mg% bei. Die so ernährten Kinder zeigten alle eine Prothrombinsenkung. Die Autoren schließen daraus, daß die in der Milch vorhandenen Substanzen mit dem Tromexan nicht identisch sein können, daß dieses vielmehr in verändertem Zustand ausgeschieden werde. Auffällig ist, daß der Prothrombinindex bei den von uns untersuchten Säuglingen erniedrigt war, wenn die Mütter Tromexan erhielten. Die tschechischen Autoren machten ihre Versuche in einer Kinderklinik an 2–5 Wochen alten Kindern. Vielleicht liegt in der Altersdifferenz ein Grund der gegensinnigen Reaktion. Wir fanden nur zufällig einen Prothrombinanstieg bei einem 16 Tage alten Säugling, dessen Mutter wegen Thrombose und Tromexanresistenz größere Dosen Tromexan erhielt als gewöhnlich. Die Tromexanderivate, welche von *Gostof et al.* für die Stimulation der Prothrombinbildung verantwortlich gemacht werden, besitzen aber angeblich doch noch die Fähigkeit, die Gefäßresistenz herabzusetzen. Allerdings konnten die Autoren nur Blutungen an schon geschädigten Gefäßen nachweisen (Näbel, Kephahämatoeme). Zurzeit sind bei uns noch Untersuchungen über die Beeinflussung des menschlichen Prothrombinindex durch Tromexansäure A im Gang. Danach kann dieses Tromexanabbauprodukt hier und da schon in gleich großer Dosierung wie das Tromexan eine nicht unbedeutende Prothrombinsenkung verursachen.

Aus unseren Versuchen wie auch aus denjenigen von *Gostof et al.* geht eindeutig hervor, daß die Milch von mit Tromexan belasteten Frauen Substanzen enthält, welche Prothrombinbildung und Gefäßdichtigkeit beeinflussen. Ein Teil dieser Substanzen ist mit Tromexan identisch. Obwohl bei einer nur 7 Tage dauernden Thromboseprophylaxe mit Tromexan im Wochenbett keine Komplikationen bei den Säuglingen festzustellen sind, muß doch die Herabsetzung des Prothrombingehaltes der Säuglinge berücksichtigt werden. Wahrscheinlich ist die Tromexanausscheidung in die Milch nicht bei allen Frauen gleich groß. Auch eine individuell verschiedene Empfindlich-

keit der Säuglinge ist möglich. Vor allem aber ist zu bedenken, daß die Leber der Neugeborenen anscheinend auf Tromexan viel empfindlicher reagiert als die der Erwachsenen. Deshalb können relativ klein erscheinende Tromexanmengen für die Säuglinge gefährlich werden. Aus allen angeführten Gründen vertreten wir den Standpunkt, daß stillende Mütter kein Tromexan erhalten dürfen.

Zusammenfassung

Es wird zunächst über die Ausscheidung verschiedener Arzneimittel in die Milch anhand der vorliegenden Literatur berichtet. Die in die Milch gelangenden Stoffe sind im allgemeinen mengenmäßig für den Säugling bedeutungslos. Die Dicumarine verlangen besondere Beachtung. Der Übergang von Tromexan in die Milch wird auf Grund eigener Beobachtungen und Untersuchungen besprochen und der ungünstige Einfluß auf den Säugling dargelegt. Dessen physiologischerweise tiefer Prothrombinindex wird noch weiter gesenkt, und es kann ein Leberschaden auftreten, was durch zwei Fälle bewiesen wird. Mit der Spektralanalyse ist eine neue Möglichkeit des Tromexannachweises in der Milch gegeben. Stillende Wöchnerinnen sollten kein Tromexan noch andere Dicumarolderivate erhalten.

Summary

A survey about the secretion of different medicaments into the human mothermilk is given. Generally the amounts of medicaments secreted into the milk are rather unimportant for the baby, but the Dicumarins require special attention. Our investigations have shown, that Tromexan is secreted into the milk. The unfavourable influence on the baby is discussed. The infant's prothrombinindex, which is already low, is reduced more and liverdamage may occur, as we were able to proof in two cases. A new procedure for estimating Tromexan by spectrophotometry is described. Women in childbed, who nurse their babies should be treated neither with Tromexan nor with other Dicumarolderivates.

Résumé

Passage en revue de la littérature concernant l'excrétion de divers médicaments dans le lait maternel. Les substances excrétées le sont en doses infimes et en règle générale sans conséquence pour le nourrisson. Les dérivés du dicumarol méritent une attention spéciale. L'excrétion du Tromexan dans le lait maternel est l'objet d'une étude

approfondie, qui a permis de prouver un effet nocif sur le nouveau-né. Le taux de prothrombine du nouveau-né, déjà physiologiquement bas, est encore diminué par le Tromexan absorbé, dont l'action nocive sur le foie de l'enfant est démontrée par deux cas cliniques. Le Tromexan et les autres dérivés du dicumarol sont contraindiqués dans les suites de couches chez les femmes qui allaitent.

Literaturverzeichnis

- Aeppli, H.*: Zbl. Gyn., im Druck. – *Aquirre, R. C., I. R. Calcarami, D. A. Giraldez* und *H. M. Berisso*: Ann. Soc. Puericult. Buenos Aires 8, 1, 1942, zit. nach J.A.M.A. 120, 1942. – *Bisdorf, C. J. W.*: Maandschr. Kindergeneesk. 6, 299, 1937, zit. nach *Sapeika*. – *Brambel, C. E.*, und *R. Hunter*: Am. J. Obst. Gyn. 59, 1153, 1950. – *Bucura, C. I.*: Zschr. Exp. Path. Ther. 4, 398, 1909. – *Davis, A.*, und *M. Porter*: Brit. Med. J. 1, 718, 1944. – *Emanuel, W.*: Zschr. Kinderheilk. 52, 41, 1932. – *Esser, A.*: Arch. Gyn. 179, 87, 1950. – *Fehling, H.*: Arch. Gyn. 27, 331, 1886. – *Ferguson, J. H.*: Am. Rev. Physiol. 8, 231, 1946, zit. nach *Marx* und *Bayerle*: Ärtzl. Forschung 15/16, 1948. – *Field, J. B.*: Am. J. Physiol. 143, 238, 1945. – *Fomina, P. I.*: Arch. Gyn. 157, 275, 1934. – *Frensdorf*: Münch. Med. Wschr. 73, 322, 1926. – *Gianella, C. V.*, und *K. N. von Kaulla*: Experientia 5, 125, 1949. – *Gostof, Homolka* und *Zelenka*: Schw. Med. Wschr. 82, 764, 1952. – *Greene, H. J.*, *B. Burkhart* und *G. I. Hobby*: Am. J. Obst. Gyn. 51, 732, 1946, zit. nach *Sapeika*. – *Hac, L. R.*, *F. L. Adair* und *H. C. Hesselstine*: Am. J. Obst. Gyn. 38, 57, 1939. – *Jesionek*: Münch. Med. Wschr. 58, 1169, 1911. – *Joachimovits, R.*: Mschr. Geb. Gyn. 83, 42, 1929. – *Kern, S.*: Mschr. Geb. Gyn. 114, 47, 1942. – *Kwit, N. T.*, und *R. A. Hatcher*: Am. J. Dis. Child. 49, 900, 1935. – *Lewald, G.*: Habilit. Schr., Breslau 1857. – *Maurer, E.*, und *H. Ducrue*: Münch. Med. Wschr. 75, 249, 1928. – *Mayo, C. W.*, und *C. P. Schlicke*: Proc. Mayo Clin. 17, 87, 1942, zit. nach *Sapeika*. – *Merz, W. R.*, und *M. A. Christ*: Schw. Med. Wschr. 82, 196, 1952. – *Perlmann, H. H.*, *A. M. Dannenberg* und *N. Sokolof*: J.A.M.A. 120, 1003, 1942. – *Pinto, S. S.*: J.A.M.A. 111, 1914, 1938. – *Pulver, R.*, und *K. N. von Kaulla*: Schw. Med. Wschr. 78, 956, 1948. – *Quick, A. J.*: J. Biol. Chem. 164, 371, 1946. – *Reed, C. B.*: Surg. Gyn. Obst. 6, 514, 1908. – *Rieben, G.*, und *J. Druey*: Schw. Med. Wschr. 72, 1376, 1942. – *Rieders, F.*, und *C. M. Gruber*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77, 684, 1951. – *Roderick, L. M.*, und *M. F. Schalk*: North Dakota Agric. Exper. Sta. Bull. 250, 1931, zit. nach *Field*. – *Sapeika, N.*: Brit. J. Obst. Gyn. 54, 426, 1947. – *Schilf, E.*, und *R. Wohinz*: Arch. Gyn. 134, 201, 1928. – *Stewart, H. L.*, und *J. B. Pratt*: J.A.M.A. 111, 1456, 1938. – *Terwilliger, W. G.*, und *R. A. Hatcher*: Surg. Obst. Gyn. 58, 823, 1934. – *Thiemich, M.*: Mschr. Geb. Gyn. 10, 495 und 644, 1899. – *Thompson, W. B.*: Am. J. Obst. Gyn. 26, 662, 1933. – *Tournay, R.*: Arch. Hôpitalières, janvier 1951. – *Tyson, R. M.*, *E. A. Shrader* und *H. H. Perlmann*: J. Pediatr. 11, 824, 1937 und 13, 86, 1938; Ref. in Zbl. Kinderheilk. 34 und 35. – *Willi, H.*: Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk. 2, 467, 1951. – *Yeung, G. T. C.*: Brit. Med. J. 1, 769, 1949.

Adresse des Autors:

Dr. M. A. Christ, Universitäts-Frauenklinik, Basel (Schweiz).